

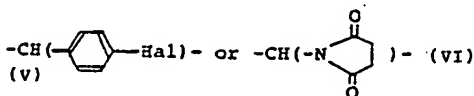
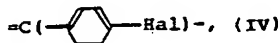
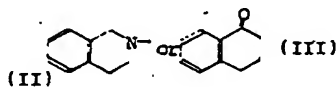
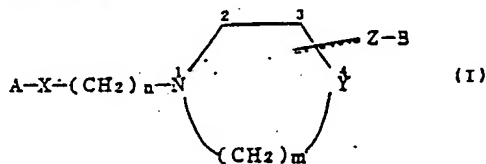


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類⁴ C07D 211/14, 211/18, 211/22 C07D 211/32, 211/70, 295/18 C07D 401/06, 405/04, 409/04 A61K 31/445, 31/47, 31/505</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 88/02365</p> <p>(43) 国際公開日 1988年4月7日 (07.04.88)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP86/00502 (22) 国際出願日 1986年9月30日 (30. 09. 86) (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) (JP/JP) 〒112 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 杉本八郎 (SUGIMOTO, Hachiro) (JP/JP) 〒300-12 茨城県牛久市柏田町3073-13 Ibaraki, (JP) 中村隆晴 (NAKAMURA, Takaharu) (JP/JP) 〒270-11 千葉県我孫子市つくし野2-4-9 Chiba, (JP) 河部則夫 (KARIBE, Norio) (JP/JP) 〒305 茨城県筑波郡谷田部町春日4-19-13 エーザイ紫山寮 Ibaraki, (JP) 斉藤 勲 (SAITO, Isao) (JP/JP) 〒305 茨城県新治郡桜村下広岡670-63 Ibaraki, (JP) 日暮邦造 (HIKURASHI, Kunizo) (JP/JP) 〒305 茨城県筑波郡谷田部町春日4-19-13 エーザイ紫山寮 Ibaraki, (JP) 世永隆弘 (YONAGA, Masahiro) (JP/JP) 〒300-11 茨城県土浦市荒川沖110-8 湯原マンション203 Ibaraki, (JP) 金子武雄 (KANEKO, Takeru) (JP/JP) 〒305 茨城県筑波郡谷田部町松代2-17-6-1 Ibaraki, (JP)</p>	<p>中澤隆弘 (NAKAZAWA, Takahiro) (JP/JP) 〒300-15 茨城県北相馬郡孫代町大字宮和田531-1-810 Ibaraki, (JP) 上野正孝 (UENO, Masataka) (JP/JP) 〒305 茨城県筑波郡谷田部町二の宮2-17-10 パークサイド洞峰 Ibaraki, (JP) 山津清実 (YAMATSU, Kiyomi) (JP/JP) 〒247 神奈川県鎌倉市今泉台7-23-7 Kanagawa, (JP) (74) 代理人 弁理士 古谷 馨 (FURUYA, Kaoru) 〒103 東京都中央区日本橋横山町1の3 中井ビル Tokyo, (JP) (81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK, FI, FR (欧州特許), GB (欧州特許), HU, IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), NL (欧州特許), NO, SE (欧州特許), SU, US. 添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title: CYCLIC AMINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称 環状アミン誘導体

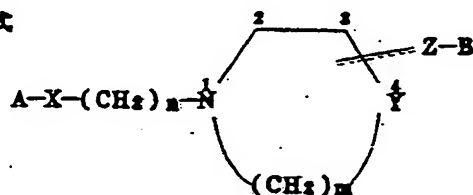


(57) Abstract

Compounds represented by general formula (I), (wherein A represents substituted or unsubstituted phenyl, pyridyl, thienyl, substituted or unsubstituted naphthyl, tetralyl, quinolyl, benzofuranyl, quinazolyl, benzothienyl, a compound of formula (II) or (III); X represents $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ or $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)-$; n represents an integer of 0 to 4; m represents an integer of 1 to 3; Y represents a carbon or nitrogen atom; Z represents $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OR}^1)-$, (wherein R^1 represents H, lower alkyl, acyl, arylalkyl or heteroarylalkyl), $-\text{CH}(\text{Hal})-$, $=\text{CH}-$, a compound of formula (IV), (V) or (VI); Hal represents a halogen atom; a symbol --- between Y and Z represents a single or double bond, and a group ---Z B is bound to the ring at the 3- or 4-position of the above structural formula; B represents a phenyl or naphthyl group optionally substituted by one or two of the same or different substituents selected from among halogen, lower alkyl, and lower alkoxy) and salts. They are effective for retrieval, therapy and prophylaxis of mental troubles accompanying brain blood vessel troubles.

(57) 要約

一般式



〔式中、Aは置換もしくは無置換のフェニル基、ピリジル基、チエニル基、置換もしくは無置換のナフチル基、アトラリル基、キノリル基、ベンゾフラニル基、キナゾリル基、ベンゾチエニル基、

式 N-基又は式 -基で、Xは式-CH₂-基、

式-C(=O)-基、式-CH(OH)-基、式-CH(CH₃)-基又は式-CH(CH₂N(C₂H₅)₂)-基で、nは0~4の整数で、mは1~3の整数で、Yは炭素又は窒素原子で、Zは式-CH₃-基、式-C(=O)-基、式-CH(OR¹)- (式中、R¹はH、低級アルキル基、アシル基、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを意味する) 基、式-CH(Hal)-基、式=CH-基、式=C()-

-Hal)-基、式-CH(-Hal)-基、又は式-CH(-N)-

基で、Halはハロゲン原子で、YとZの間の-----は、一重もしくは二重結合で更に式-----Z-----B基は、上記の構造式における3又は4の位置で環と結合している。

Bはハロゲン、低級アルキル基、又は低級アルコキシ基から選択された同一又は相異なる一つ又は二つの置換基により置換されてもよい無置換又は置換フェニル基又はナフチル基を意味する。]

の化合物及びその塩を提供し、これは、脳血管障害に伴う精神症状の改善・治療・予防剤として有効である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB パルバドス
BE ベルギー
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CN カメルーン
DE ドイツ
DK デンマーク
FI フィンランド

FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
HC ハンガリー
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LT リトアニア
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ

MR モーリタニア
MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
RO ルーマニア
SD スーダン
SE スウェーデン
SN セネガル
SU ソビエト連邦
TD テニール
TG トーゴ
US 米国

明 細 書

環状アミン誘導体

産業上の利用分野

本発明は、医薬として優れた作用を有する環状アミン誘導体に関する。

従 来 の 技 術

脳血管障害を薬物で治療する試みは種々なされている。例えば脳血管拡張剤、脳代謝賦活剤などが使用されてはいるが、根本的に有効とされる薬剤は今のところ存在しない。特に脳血管障害に伴う諸症状のうち、脳血管性痴呆、知的機能障害などには有効な薬剤が存在しないのが現状である。

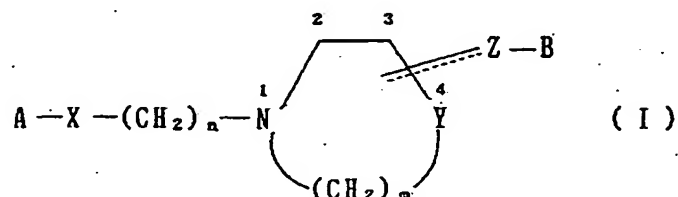
本 発 明 の 目 的

上記のような実情に鑑み、本発明者等は長期間にわたって、新規な脳血管障害に伴う諸症状、特に精神症状の改善剤として有効な化合物について探索研究を重ねた結果、優れた作用を有する化合物を見出し、本発明を完成した。

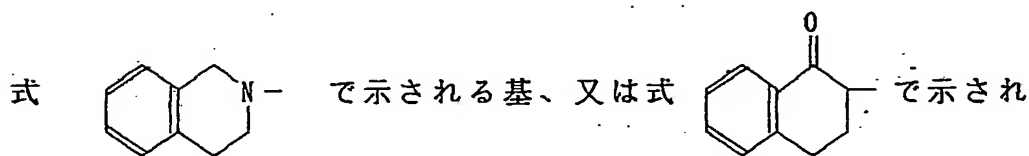
従って、本発明の目的は、脳卒中、脳出血、脳梗塞、脳動脈硬化症などの脳血管障害、多発梗塞性痴呆に伴う精神症状の改善剤として有効な環状アミン誘導体又はその薬理的に許容できる塩を提供することであり、更に該化合物又はその薬理的に許容できる塩の製造方法を提供することであり、更にもう一つの目的は、該化合物又はその薬理的に許容できる塩を有効成分とする医薬を提供することである。

発明の構成及び効果

本発明の目的化合物は、次の一般式（I）で表される環状アミン誘導体又はその薬理的に許容できる塩である。



〔式中 Aは置換もしくは無置換のフェニル基、ピリジル基、チエニル基、置換もしくは無置換のナフチル基、テトラリル基、キノリル基、ベンゾフラニル基、キナゾリル基、ベンゾチエニル基、



る基を意味する。

Xは式 $-\text{CH}_2-$ で示される基、式 $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-$ で示される基、式

$\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ で示される基、式 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ で示される基又は式

$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{N} \\ | \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ で示される基を意味する。
 $-\text{CH}-$

nは0～4の整数を意味する。

mは1～3の整数を意味する。

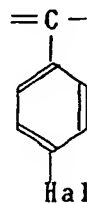
Yは炭素原子又は窒素原子を意味する。

Zは式 $-\text{CH}_2-$ で示される基、式 $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-$ で示される基、式

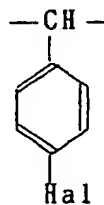
OR^1
|
 $-\text{CH}-$ (式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、アシル基、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを意味する)

Hal
|
で示される基、式 $-\text{CH}-$ (式中 Hal はハロゲン原子を意味する)

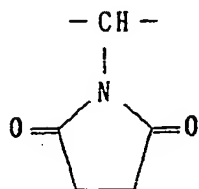
で示される基、式 $=\text{CH}-$ で示される基、式 $=\text{C}-$ (式中、 Hal



はハロゲン原子を意味する) で示される基、式 $-\text{CH}-$ (式中、



Hal はハロゲン原子を意味する) で示される基、又は式



で示される基を意味する。

YとZの間の ----- は、一重結合もしくは二重結合を意味する。

更に式 -----Z-B で表される基は、上記の構造式における3又は4の位置で環と結合している。

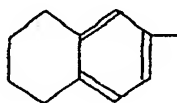
Bはハロゲン、低級アルキル基、又は低級アルコキシ基から選択された同一又は相異なる一つ又は二つの置換基により置換されてもよい無置換又は置換フェニル基又はナフチル基を意味する。]

上記の定義において、 R^1 , Bにみられる低級アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝状のアルキル基、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、イソプロピル、イソブチル、1-メチルプロピル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、1-エチルプロピル、イソアミル、*n*-ヘキシルなどを意味するが、最も好ましい例は、メチル基、エチル基である。

また、Bにみられる低級アルコキシ基とは、上記の低級アルキル基から誘導されたアルコキシ基を意味するが、好適な例としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロボキシ、イソプロボキシ、ブトキシ、イソブトキシ基などを挙げることができる。

Aの定義における「置換もしくは無置換のフェニル基」及び「置換もしくは無置換のナフチル基」の表現において、置換基としては、例えば上記に定義した低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、フッ素、臭素、ヨウ素、塩素などのハロゲン原子、フェニル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピラゾリル基などヘテロ原子として窒素を含有している複素環基を挙げることができる。これらの置換基は1～3個置換されることができ、2個以上のときは、上記の置換基は同一でも異なってもよい。

更にフェニル基の場合は上記置換基のほか、フェニル環を構成している相隣なる2個の炭素原子の位置で、メチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基で置換されていてもよく、また式



で示される基のような場合も、置換されたフェニル

基に含むものとする。

R¹の定義にみられるアシル基とは、脂肪族飽和カルボン酸、脂肪族不飽和カルボン酸、炭素環式カルボン酸又は複素環式カルボン酸のような有機酸の残基が挙げられるが、具体的には、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイルなどの低級アルカノイル基、ベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどのアロイル基、フロイル、ニコチノイル、イソニコチノイルなどのヘテロアロイル基などを挙げることができる。

更にR¹の定義中にみられるアリーラルキルとは、置換又は無置換のフェニル基、ナフチル基などから誘導されるアリーラルキル基をいう。代表的なものとしては、ベンジル基、フェネチル基などを挙げることができる。上記の定義において置換基とは、例えば上記に定義した低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、フッ素、臭素、ヨウ素、塩素などのハロゲン原子などを挙げることができる。

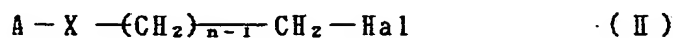
また、ヘテロアリーラルキルとして代表的なものを挙げれば、ピリジルアルキル（ピコリル基など）を挙げることができる。

ハロゲン原子には、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が含まれる。

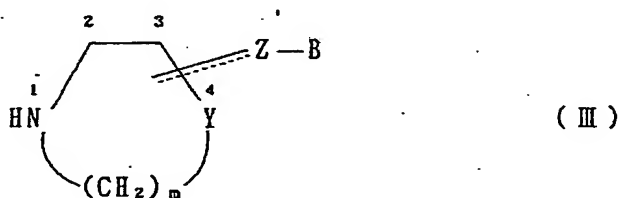
薬理的に許容できる塩とは、慣用の無毒性塩類であり、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩などの無機酸塩、例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩、又は例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などのアミノ酸との塩などを挙げることができる。

製 造 方 法

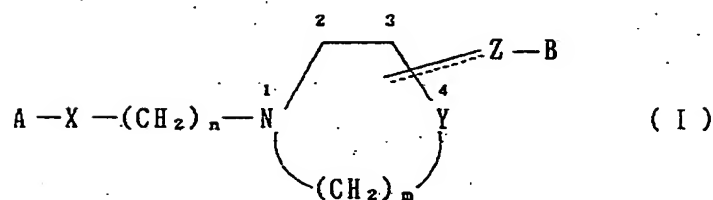
本発明化合物の製造方法は種々考えられるが、代表的な方法について述べれば以下の通りである。



+



↓



(式中、Hal はハロゲンを示し、A, X, Y, Z, B, n 及び m は前記の意味を有する。式 $\cdots Z-B$ で示される基の意味は前記と同様で

あり、上記の構造式中 3 又は 4 の位置で結合している)

即ち、一般式 (Ⅱ) で示されるハロゲン化物と、一般式 (Ⅲ) で示される化合物とを反応させて、目的物質である化合物 (Ⅰ) を得ることができる。

この反応は、無溶媒或いは、例えばメタノール、エタノール、ブタノールなどのアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、四塩化炭素、ジメチルホルムアミドの中から選ばれた反応に関与しない有機溶媒中で常法により加熱下、脱ハロゲン化水素反応を行う。この場合、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、苛性ソーダの如き無機塩類、或いはトリエチルアミン、ピリジン、ピリミジン、ジエチルアニリンの如き有機塩基類の存在下に反応を行うことにより好ましい結果が得られる。

下記の薬理実験例により、本発明化合物は中枢神経系に対する有用な薬理作用、特に顕著な虚血性脳血管障害改善作用を有することが明らかであり、結局、脳卒中、脳出血、脳梗塞、脳動脈硬化症、多発梗塞性痴呆など各種痴呆症などの脳血管障害に伴う精神症状の改善・治療・予防剤として有用である。

更に、本発明化合物は、ラットによる毒性試験の結果、安全性が高いことが判明しており、この意味でも本発明の価値は高い。

即ち、本発明化合物の代表化合物 (下記実施例 1 ~ 12) について、常法により毒性試験を行った結果、LD₅₀値はラット (経口) で 2,000 ~ 4,000mg/kg であった。

本発明化合物をこれらの医薬として使用する場合は、経口投与若しくは非経口投与により投与される。投与量は、症状の程度；患者の年齢、性別、体重、感受性差；投与方法；投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類；有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、通常成人1日あたり約0.1～300mg、好ましくは約1～100mgであり、これを通常1日1～4回にわけて投与する。

本発明化合物を製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で注射剤、坐薬、舌下錠、錠剤、カプセル剤などの剤型とする。

注射剤を調製する場合には、主薬に必要によりpH調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とする。その際必要により常法により凍結乾燥物とすることも可能である。

懸濁化剤としての例を挙げれば、例えばメチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マグロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げることができる。

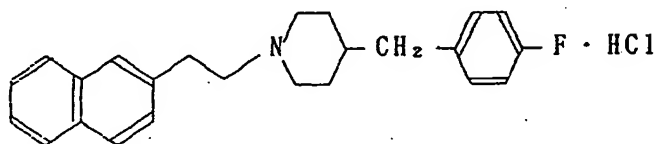
また安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等が、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げるができる。

〔実施例〕

次に本発明の代表的化合物を実施例として掲げるが、その目的とするところは、本発明の理解を助けるためであって、本発明の範囲がこれらのみに限定されることがないことはいうまでもない。

実施例 1

2 - { 2 - [4 - (p - フロロベンジル) ピペリジニル] エチル }
ナフタレン塩酸塩



1 - クロロ - 2 - (2 - ナフチル) エタン 1.05g 、 4 - (p - フロロベンジル) ピペリジン 1.09g 、 ヨウ化カリウム 0.2g 、 炭酸水素ナトリウム 1.4g を n - ブタノール溶媒中で 5 時間還流した。その後溶媒を濾去して新たにクロロホルム 100ml を加え、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた油状物をシリカゲルカラムで精製し、常法に従い塩酸塩とした。

収 量 0.45g

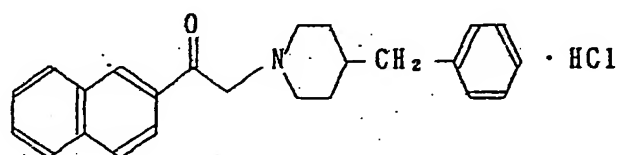
融 点 244℃

元素分析 $C_{24}H_{26}NF \cdot HCl$

	C	H	N
理論値(%)	75.08	7.09	3.65
分析値(%)	75.30	7.32	7.34

実施例 2

2-(4-ベンジルピペリジニル)-2'-アセトナフトン塩酸塩



2-ブロモ-2'-アセトナフトン 5g、4-ベンジルピペリジン 3.5g、ヨウ化カリウム 0.2g、炭酸水素ナトリウム 5g をブタノール溶媒中で 4 時間還流した。反応終了後常法により処理して得られた油状物をシリカゲルカラムで精製した。これを塩酸塩にした後、クロロホルム、エタノールより再結晶した。

収 量 2.1g

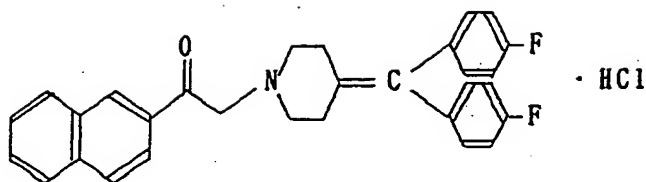
融 点 233~235℃

元素分析 $C_{24}H_{25}NO \cdot HCl$

	C	H	N
理論値(%)	75.87	6.90	3.69
分析値(%)	75.67	6.71	3.49

実施例 3

2-[4-ビス(4-フロロフェニル)メチレン-1-ピペリジニル]-2'-アセトナフトン塩酸塩



4-ビス(4-フロロフェニル)メチレンピペリジン850mg、
2-ブロモ-2'-アセトナフトン700mg、ヨウ化カリウム20mg、
炭酸水素ナトリウム760mg をn-ブタノール溶媒中で3時間半還
流した。反応終了後常法により処理して得られた油状物をシリカ
ゲルカラムで精製した。これを塩酸塩として目的物を510mg 得た。

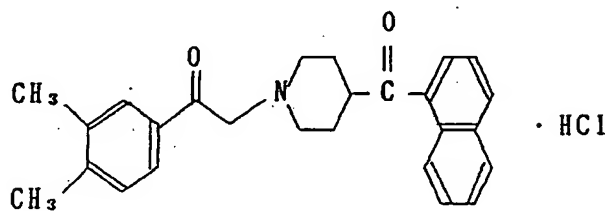
融 点 214~217℃

元素分析 $C_{30}H_{25}NOF_2 \cdot HCl$

	C	H	N
理論値(%)	73.54	5.35	2.86
分析値(%)	73.54	5.46	3.03

実 施 例 4

4-(1-ナフトニル)ピペリジニル-3',4'-ジメチルアセト
フェノン塩酸塩



2-ブロモ-3',4'-ジメチルアセトフェノン1.9g、4-(1-
ナフトニル)ピペリジン2.0g、ヨウ化カリウム0.1g、炭酸水素
ナトリウム2.1gをn-ブタノール溶媒中で3時間還流した。反応

終了後常法により処理し、得られた油状物をシリカゲルカラムで精製した。これを塩酸塩として目的物を1.0g得た。

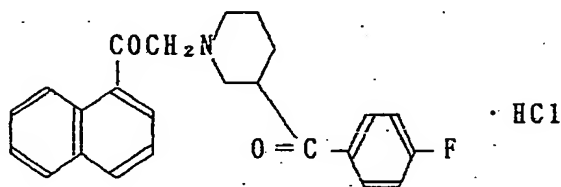
融 点 92~96℃ (分解)

元素分析 $C_{26}H_{27}NO_2 \cdot HCl$

	C	H	N
理論値(%)	74.01	6.68	3.32
分析値(%)	73.79	6.69	3.01

実 施 例 5

1 - (3 - (p - フロロベンゾイル) ピペリジニル) - 2' - アセトナフトン塩酸塩



1-ブromo-2'-アセトナフトン0.7g、3 - (p - フロロベンゾイル) ピペリジン塩酸塩0.7g、ヨウ化カリウム0.05g、炭酸水素ナトリウム0.7gをn-ブタノール溶媒中で2時間還流した。反応終了後常法により処理し、得られた油状物をシリカゲルカラムにより精製した。これを塩酸塩とした。

収 量 0.4g

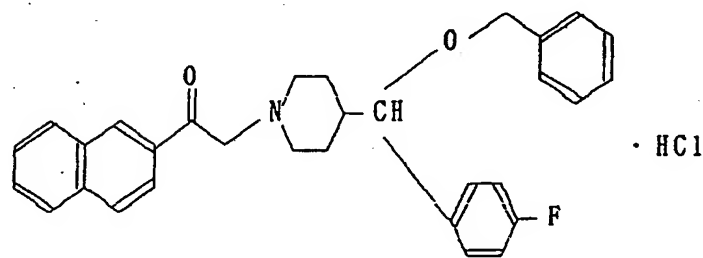
融 点 123~127℃ (分解)

元素分析 $C_{24}H_{22}NO_2F \cdot HCl$

	C	H	N
理論値(%)	69.98	5.63	3.40
分析値(%)	69.76	5.51	3.18

実施例 6

2 - [4 - (α - ベンジルオキシ - p - フロロベンジル) ピペリジニル] - 2' - アセトナフトン塩酸塩



2-ブromo-2'-アセトナフトン1.1g、4-(α-ベンジルオキシ-p-フロロベンジル)-ピペリジン1.2g、炭酸水素ナトリウム4.5gをエタノール溶媒中で3.5時間還流した。反応終了後常法により処理し、得られた油状物をシリカゲルカラムにより精製した。これを塩酸塩とし、酢酸エチル-メタノールより再結晶した。

収 量 0.6g

融 点 115~120℃

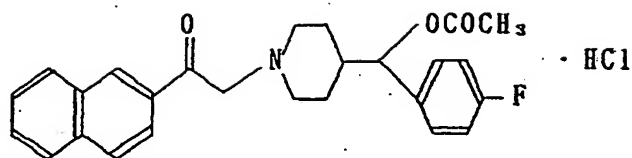
元素分析 $C_{31}H_{30}NO_2F \cdot HCl$

	C	H	N
理論値(%)	76.76	6.44	2.89
分析値(%)	76.59	6.21	2.68

実施例 7

2 - [4 - (α - アセトキシ - p - フロロベンジル) ピペリジニル] - 2' - アセトナフトン塩酸塩

14



2-ブロモ-2'-アセトナフトン5.4g、4-(α -ヒドロキシ-p-フロロベンジル)ピペリジン4.6g、炭酸水素ナトリウム10gをエタノール溶媒中で2.5時間還流した。反応終了後常法により処理し、得られた油状物をシリカゲルカラムにより精製し、2-[4-(α -ヒドロキシ-p-フロロベンジル)ピペリジニル]-2'-アセトナフトン5gを得た。この内1gをとり無水酢酸1.0g、ジメチルアミノピリジン0.1gをピリジン溶媒中5時間室温で攪拌した。反応終了後常法により処理し、得られた油状物をシリカゲルカラムにより精製し、次いで塩酸塩として、酢酸エチルとメタノールより再結晶した。

収 量 1.0g

融 点 148~152℃

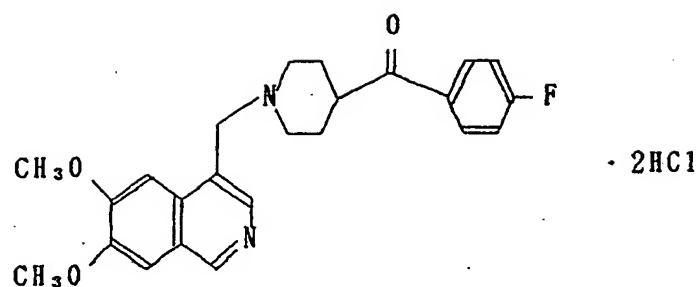
元素分析 $C_{26}H_{26}NO_3F \cdot HCl$

	C	H	N
理論値(%)	68.49	5.97	3.07
分析値(%)	68.24	5.88	3.12

実 施 例 8

4-(4-p-フロロベンゾイル)ピペリジニル-6,7-ジメトキシイソキノリン塩酸塩

15



4-クロロメチル-6,7-ジメトキシイソキノリン70mgをジメチルスルホキサイド10mlに溶解し、トリエチルアミン1ml、4-(p-フロロベンゾイル)ピペリジン140mgを加え、1時間、80℃で加熱した。反応混合物を酢酸エチルに溶解し、水洗後硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルカラムで精製した後塩酸塩とした。

収 量 80mg

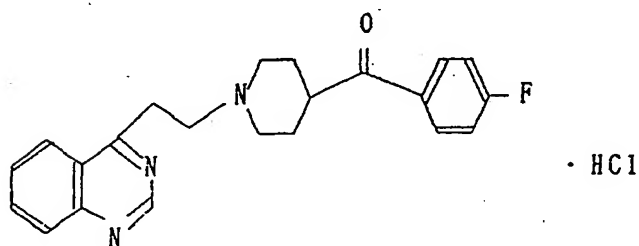
融 点 185~190℃

元素分析 $C_{24}H_{25}N_2O_3F \cdot 2HCl$

	C	H	N
理論値(%)	59.88	5.65	5.82
分析値(%)	59.78	5.61	5.80

実 施 例 9

4-{2-[4-(p-フロロベンゾイル)ピペリジニル]エチル}キナゾリン塩酸塩



4-メチルキナゾリン 2g をエタノール 20ml に溶解し、4-(p-フロロベンゾイル) ピペリジン塩酸塩 3.4g、37%ホルマリ ン 1.9ml を加え、3日間室温で攪拌した。白色析出物を濾取し、エタノールで洗浄後目的物を得た。

収 量 4.4g

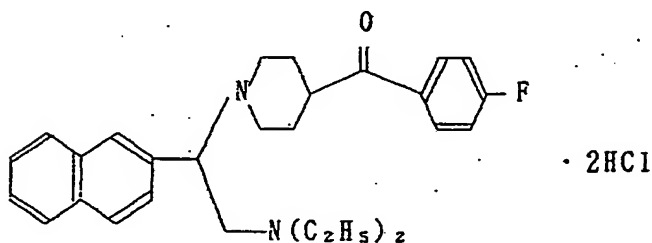
融 点 135~140℃

元素分析 $C_{22}H_{22}N_3OF \cdot HCl$

	C	H	N
理論値(%)	66.08	5.79	10.51
分析値(%)	66.02	5.65	10.44

実 施 例 10

1-(2-ナフチル)-1-[4-(p-フロロベンゾイル)ピペリジニル]-2-ジエチルアミノエタン塩酸塩



1-(2-ナフチル)-2-ジエチルアミノエタノール 1.4g をジクロロメタン 20ml に溶解し、トリエチルアミン 2.4ml、メタンスルホニルクロライド 0.9ml を氷冷下加え、4時間30分室温で攪拌した。反応混合物に 4-(p-フロロベンゾイル)ピペリジン 1.2g をジオキサン 25ml に溶解して加え、2時間還流した。反応終了後シリカゲルカラムで精製し、次いで塩酸塩とした。

収 量 1.9g

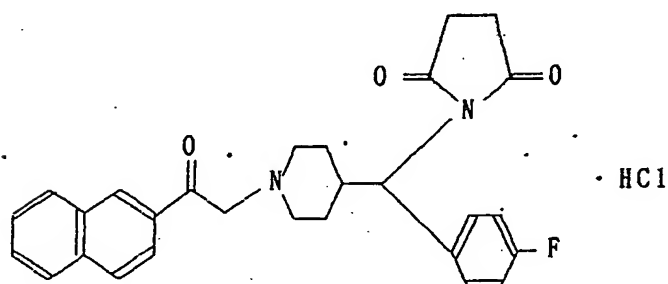
融 点 140~145℃

元素分析 $C_{28}H_{33}N_2O_3F \cdot 2HCl$

	C	H	N
理論値(%)	66.52	6.97	5.54
分析値(%)	66.57	6.81	5.38

実施例 11

2 - (4 - (α - サクシニイミド - p - フロロベンジル) ピペリジニル) - 2' - アセトナフトン塩酸塩



4 - (α - サクシニイミド - p - フロロベンジル) ピペリジン
470mg をエタノール40mlに溶解し、2 - ブロモ - 2' - アセトナフ
トン410mg、炭酸水素ナトリウム420mg を加え、30分間還流した。
反応終了後常法により処理した後、シリカゲルカラムで精製し、
次いで塩酸塩とした。

収 量 400mg

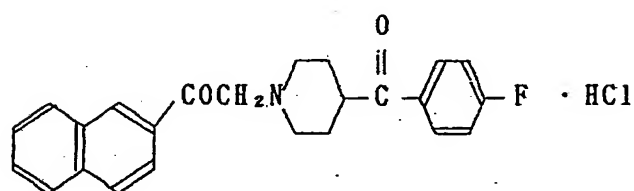
融 点 233~237℃

元素分析 $C_{28}H_{27}N_2O_3F \cdot HCl$

	C	H	N
理論値(%)	67.94	5.70	5.66
分析値(%)	68.13	5.56	5.47

実施例 12

2 - [4 - (p - フロロベンゾイル) ピペリジニル] - 2' - アセトナフトン塩酸塩



2 - ブロモ - 2' - アセトナフトン 49.7g 、 4 - p - フロロベンゾイル) ピペリジン塩酸塩 49.9g 、 ヨウ化カリウム 0.5g 、 炭酸水素ナトリウム 50.4g をエタノール 500ml に加え 2 時間還流した。溶媒を留去し、クロロホルムを加えて水洗、乾燥し、クロロホルムを留去、カラム精製（シリカゲル）することにより目的物の結晶を 58.9g 得た。これを常法により塩酸塩にし再結晶することにより目的物の塩酸塩を得ることができた。

融 点 247 ~ 248℃ (分解)

元素分析 $C_{24}H_{22}NO_2F \cdot HCl$

	C	H	N
理論値(%)	69.98	5.63	3.40
分析値(%)	69.81	5.51	3.36

実施例 13 ~ 95

上記実施例 1 ~ 12 と同様にして、表 1 に示す各種化合物を合

成した。

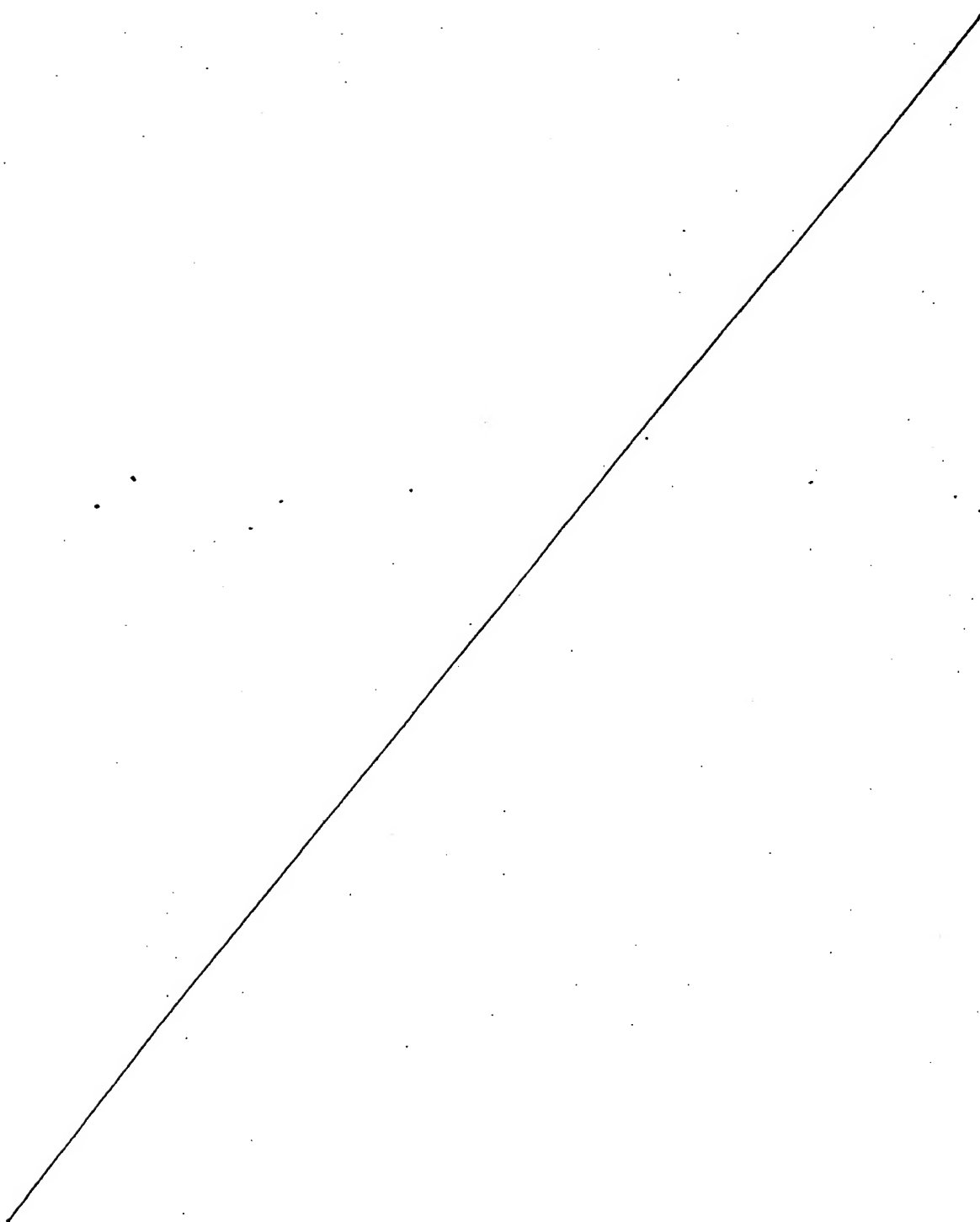


表 1

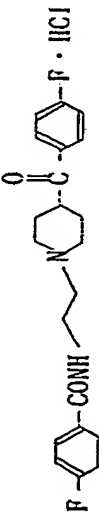
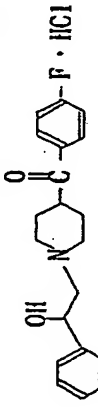
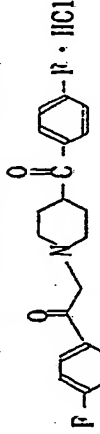
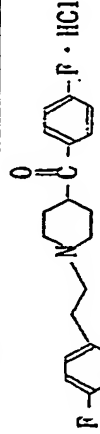
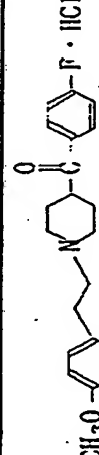
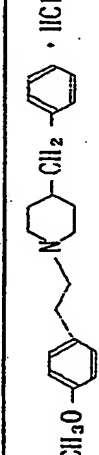
実施例 No.	構 造 式	融 点 (°C)	化 学 式	元素分析值 (%)		
				理 論 值	分 析 值	
				C	H	N
1 3		234~235 (分解)	$C_{21}H_{23}N_2O_2F_2 \cdot HCl$	61.68 61.49	5.92 5.85	6.85 6.77
1 4		216~218 (分解)	$C_{20}H_{22}NO_2F \cdot HCl$	66.02 66.16	6.37 6.39	3.85 3.77
1 5		228~229 (分解)	$C_{20}H_{19}NO_2F_2 \cdot HCl$	63.24 63.11	5.31 5.37	3.69 3.58
1 6		223~224 (分解)	$C_{20}H_{19}NOF_2 \cdot HCl$	65.66 65.39	6.06 6.12	3.83 3.81
1 7		225~226 (分解)	$C_{21}H_{24}NO_2 \cdot HCl$	70.28 69.97	7.02 7.13	3.90 3.88
1 8		201~202	$C_{21}H_{27}NO \cdot HCl$	72.92 72.76	8.16 8.23	4.05 4.11

表 1 (続 き)

実施例 No	構 造 式	融 点 (°C)	化 学 式	元素分析値 (%)		
				C	H	N
19		233~235 (分解)	$C_{20}H_{20}NO_2F \cdot HCl$	66.38 66.27	5.85 5.82	3.87 3.85
20		244~245	$C_{22}H_{24}NO_2F \cdot HCl$	67.77 67.80	6.46 6.47	3.59 3.57
21		211~211.5	$C_{20}H_{23}NO \cdot HCl$	72.82 72.19	7.33 7.13	4.25 4.12
22		222~223 (分解)	$C_{20}H_{18}NO_2FCl_2 \cdot 2HCl$	55.75 55.71	4.44 4.50	3.25 3.26
23		235~236	$C_{20}H_{19}NOF_2 \cdot HCl$	70.98 70.59	5.50 5.63	3.18 3.34

表 1 (続 き)

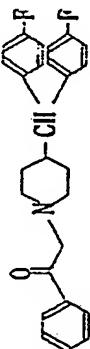
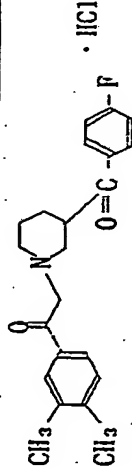
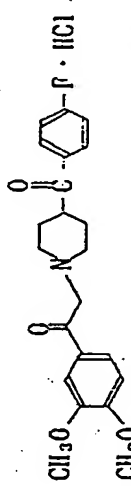
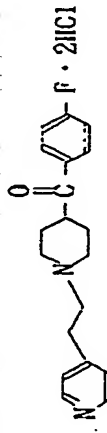
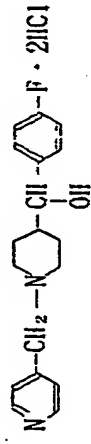
実施例 No	構 造 式	融 点 (°C)	化 学 式	元素分析値 (%)		
				C	H	N
2 4		143~146	$C_{26}H_{25}NOF_2 \cdot HCl$	70.66 70.43	5.93 5.91	3.17 3.24
2 5		65~69	$C_{22}H_{24}NO_4F \cdot HCl$	62.63 62.48	5.97 5.70	3.39 3.11
2 6		234~236 (分解)	$C_{22}H_{24}NO_4F \cdot HCl$	62.63 62.57	5.97 5.96	3.32 3.15
2 7		223~226 (分解)	$C_{19}H_{21}N_2OF \cdot 2HCl$	59.23 59.18	6.02 6.11	7.27 7.02
2 8		155~160 (分解)	$C_{18}H_{21}N_2OF \cdot 2HCl$	57.91 57.80	6.21 6.12	7.50 7.20

表 1. (續)

实施例 No.	構 造 式	融 点 (°C)	化 学 式	元素分析值 (%)		
				C	H	N
29		220~225 (分解)	$C_{18}H_{19}N_2O_2F \cdot 2HCl$	58.23 58.25	5.70 5.71	7.55 7.43
30		121~125 (分解)	$C_{22}H_{22}N_2O \cdot HCl$	63.01 62.91	5.77 5.73	6.68 6.59
31		238~240	$C_{27}H_{28}NO_2F \cdot HCl$	71.42 71.13	6.44 6.29	3.09 3.10
32		173~174	$C_{19}H_{22}N_2O \cdot HCl$	68.98 68.75	7.01 6.89	8.47 8.26
33		243~244	$C_{18}H_{18}NO_2F \cdot HCl$	58.77 58.61	5.21 5.51	3.81 3.91

表 I (続き)

実施例 No.	構 造 式	融 点 (°C)	化 学 式	元素分析値 (%)		
				理論値	分析値	
				C	H	N
3 4		253~254 (分解)	$C_{24}H_{24}NO_2F \cdot HCl$	71.31 71.51	5.75 6.03	3.20 3.25
3 5		269~270 (分解)	$C_{23}H_{23}N_3O_2F \cdot 2HCl$	59.36 59.23	5.41 5.40	9.03 9.11
3 6		182~184 (分解)	$C_{25}H_{25}N_2O_2F \cdot HCl$	68.10 68.31	5.94 5.96	6.35 6.22
3 7		232~234 (分解)	$C_{25}H_{25}NO_3 \cdot HCl$	70.83 70.76	6.18 6.09	3.30 3.21
3 8		242~244 (分解)	$C_{24}H_{22}NO_2Cl \cdot HCl$	67.30 67.22	5.41 5.35	3.27 3.31

表 1 (続 き)

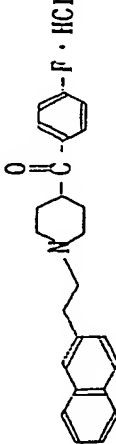
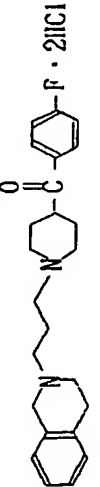
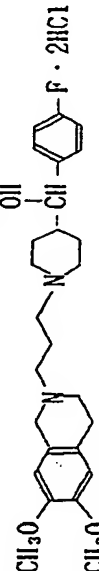
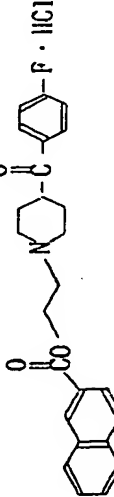

実施例 No.	構 造 式	融 点 (°C)	化 学 式	元素分析値 (%)		
				C	H	N
39		253~255 (分解)	$C_{24}H_{24}NOF \cdot HCl$	72.44 72.40	6.33 6.38	3.52 3.49
40		199~200 (分解)	$C_{24}H_{29}N_2OF \cdot 2HCl$	63.57 63.47	6.89 6.78	6.18 6.26
41		198~200 (分解)	$C_{26}H_{25}N_2O_3F \cdot 2HCl$	60.58 60.43	7.24 7.12	5.44 5.63
42		209~210 (分解)	$C_{25}H_{24}NO_3F \cdot HCl$	67.94 68.01	5.70 5.81	3.17 3.01
43		195~196 (分解)	$C_{25}H_{26}NOSF \cdot HCl$	67.62 67.82	6.13 6.17	3.15 2.89

表 I (続 き)

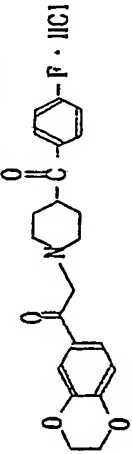
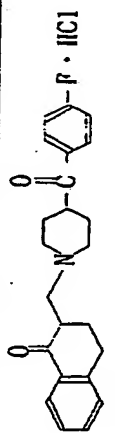
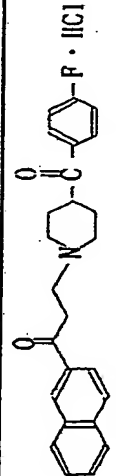

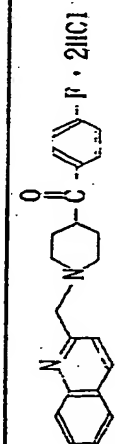
実施例 No.	構 造 式	融 点 (°C)	化 学 式	元素分析値 (%)		
				理 論 値	分 析 値	
				C	H	N
4 4		253~254 (分解)	$C_{22}H_{21}NO_4F \cdot HCl$	63.08 63.16	5.29 5.36	3.34 3.32
4 5		180~181	$C_{23}H_{24}NO_2F \cdot HCl$	68.73 68.88	6.27 6.32	3.49 3.39
4 6		209~210 (分解)	$C_{25}H_{24}NO_2F \cdot HCl$	70.49 70.40	5.92 5.85	3.29 3.35
4 7		266~267 (分解)	$C_{25}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$	64.23 64.36	7.76 7.72	5.99 6.11
4 8		214~217 (分解)	$C_{22}H_{21}N_2OF \cdot 2HCl$	62.71 62.77	5.50 5.43	6.65 6.72

表 1 (続 き)

実施例 No.	構 造 式	融 点 (°C)	化 学 式	元素分析値 (%)		
				理 論 値	分 析 値	
				C	H	N
49		260~263 (分解)	$C_{23}H_{23}N_2OF \cdot 2HCl$	63.45 63.16	5.79 5.81	6.43 6.36
50		236~237 (分解)	$C_{25}H_{24}NO_2F \cdot HCl$	70.50 70.31	5.92 5.86	3.29 3.31
51		242 (分解)	$C_{25}H_{24}NO_2F \cdot HCl$	70.50 70.37	5.92 5.96	3.29 3.31
52		237~238 (分解)	$C_{23}H_{22}NOF \cdot HCl$	71.96 71.88	6.04 6.12	3.65 3.57
53		231~232 (分解)	$C_{24}H_{24}NO_2Cl \cdot HCl$	69.57 69.48	6.08 6.16	3.38 3.42

表 1 (続 き)

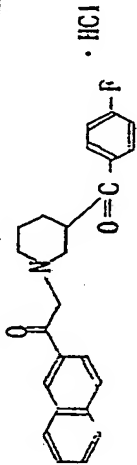
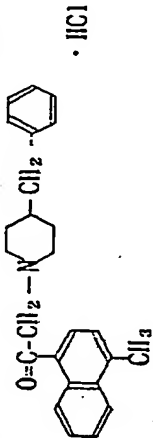
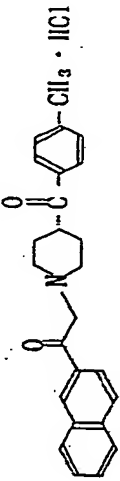
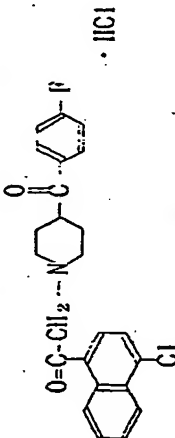
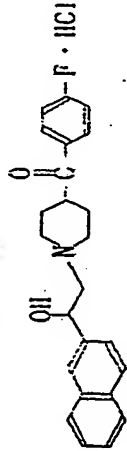
実施例 No.	構 造 式	融 点 (°C)	化 学 式	元素分析値 (%)		
				理論値	分析値	分析値
				C	H	N
5 4		153~156	$C_{24}H_{22}NO_2F \cdot HCl$	69.98 70.12	5.63 5.58	3.40 3.26
5 5		222~225 (分解)	$C_{25}H_{27}NO \cdot HCl$	76.22 75.93	7.16 7.33	3.56 3.47
5 6		250~253 (分解)	$C_{25}H_{25}NO_2 \cdot HCl$	73.61 73.48	6.42 6.33	3.43 3.19
5 7		256~260 (分解)	$C_{24}H_{24}NO_2ClF \cdot HCl$	67.45 67.18	5.19 5.06	3.28 3.14
5 8		246~248 (分解)	$C_{24}H_{24}NO_2F \cdot HCl$	69.64 69.61	6.08 6.02	3.38 3.14

表 1 (続 吉)

實施例 No.	構 造 式	融 点 (°C) ·	化 学 式	元素分析值 (%)		
				C	H	N
59	 <chem>O=C(c1ccc(F)cc1)CN2CCN(CC2Cc3cccc4ccccc34)CC(=O)c5ccccc5</chem> · HCl	250~254 (分解)	$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{F} \cdot \text{HCl}$	70.98 70.96	6.19 6.14	3.18 3.20
60	 <chem>O=C(c1ccc(F)cc1)CN2CCN(CC2Cc3cccc4ccccc34)CC(=O)c5ccccc5</chem> · HCl	223~226 (分解)	$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{F} \cdot \text{HCl}$	69.98 69.86	5.63 5.58	3.40 3.22
61	 <chem>O=C(c1ccc(F)cc1)CN2CCN(CC2Cc3cccc4ccccc34)CC(=O)c5ccccc5</chem> · HCl	272~274 (分解)	$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{F} \cdot \text{HCl}$	62.87 62.69	6.65 6.54	6.38 6.28
62	 <chem>O=C(c1ccc(F)cc1)CN2CCN(CC2Cc3cccc4ccccc34)CC(=O)c5ccccc5</chem> · HCl	214~217 (分解)	$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{F} \cdot \text{HCl}$	66.26 66.13	6.29 6.25	6.72 6.47
63	 <chem>O=C(c1ccc(F)cc1)CN2CCN(CC2Cc3cccc4ccccc34)CC(=O)c5ccccc5</chem> · HCl	263~266 (分解)	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{F} \cdot \text{HCl}$	68.39 68.18	6.74 6.55	3.47 3.41
64	 <chem>O=C(c1ccc(F)cc1)CN2CCN(CC2Cc3cccc4ccccc34)CC(=O)c5ccccc5</chem> · HCl	234~238 (分解)	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{F} \cdot 3\text{HCl}$	56.71 56.45	5.66 5.58	9.45 9.17

表 1-1 (續)

實施例 No.	構 造 式	融 点 (°C)	化 学 式	元素分析值 (%)		
				C	H	N
6 5		230~233 (分解)	$C_{21}H_{20}N_2O_2F \cdot 2HCl$	59.73 59.54	5.25 5.13	9.94 9.78
6 6		142~147	$C_{26}H_{28}NO_2F \cdot HCl$	70.66 70.53	6.61 6.50	3.17 3.06
6 7		98~104	$C_{30}H_{29}N_2O_2F \cdot 2HCl$	66.54 66.42	5.77 5.68	5.17 5.07
6 8		135~140	$C_{22}H_{22}NO_4F \cdot HCl$	62.93 62.69	5.52 5.41	3.34 3.17

表 1 (続 き)

実施例 No	構 造 式	融 点 (°C)	化 学 式	元素分析値 (%)		
				C	H	N
69		162~164	$C_{25}H_{24}NO_2F$	76.37 76.03	6.41 6.40	3.71 3.56
70		236~237 (分解)	$C_{31}H_{30}NO_2F \cdot HCl$	73.86 73.92	6.20 6.21	2.78 2.78
71		242~245	$C_{24}H_{23}NO_2 \cdot HCl$	73.18 73.33	6.14 6.18	3.56 3.66
72		182~183	$C_{25}H_{27}NO_2 \cdot HCl$	73.25 73.26	6.88 6.76	3.42 3.24

表 1 (續)

實施例 No.	構 造 式	融 点 (°C)	化 学 式	元素分析值 (%)		
				C	H	N
7.3		222~223	$C_{24}H_{27}N \cdot HCl$	78.77 78.73	7.11 7.64	3.83 3.62
7.4		246~246.5	$C_{24}H_{22}NOF \cdot HCl$	72.81 72.66	5.81 5.70	3.54 3.45
7.5		243~244	$C_{24}H_{24}NOF \cdot HCl$	72.44 72.39	6.33 6.47	3.52 3.50
7.6		224~225	$C_{22}H_{20}NO_3F \cdot HCl$	65.75 65.79	5.27 5.26	3.49 3.36
7.7		206~207	$C_{23}H_{21}N_2O_2F \cdot HCl$	66.90 66.82	5.37 5.36	6.78 6.80

表 1 (續前)

實施例 No.	構 造 式	融 点 (°C)	化 学 式	元素分析值 (%)		
				C	H	N
78	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCN(CC1Cc2ccccc2)c3ccccc3O.Cl</chem>	173~174	$C_{24}H_{27}NO_2F \cdot HCl$	69.14 69.02	6.77 6.51	3.36 3.27
79	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCN(CC1Cc2ccccc2)C(Cl)(Cl)c3ccccc3.Cl</chem>	187~188	$C_{24}H_{23}NOFCl \cdot HCl$	66.67 66.43	5.59 5.33	3.24 3.12
80	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCN(CC1Cc2ccccc2)CCc3ccccc3.Cl</chem>	172~173	$C_{23}H_{25}N \cdot HCl$	78.50 78.64	7.45 7.37	3.98 3.84
81	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCN(CC1Cc2ccccc2)CCc3ccccc3.Cl</chem>	226~227	$C_{24}H_{27}N \cdot HCl$	78.76 78.75	7.45 7.40	3.83 3.78
82	 <chem>O=C(O)[C@H]1CCN(CC1Cc2ccccc2)CCc3ccccc3.Cl</chem>	274~275	$C_{23}H_{26}N_2 \cdot 2HCl$	68.48 68.52	7.00 7.02	6.94 6.87

或 1 (鏡) (光)

实施例 No.	构 造 式	融 点 (°C)	化 学 式	元素分析值 (%)		
				C	H	N
8 3		249	$C_{24}H_{24}NF \cdot HCl$	75.48 75.44	6.60 6.45	3.67 3.82
8 4		203	$C_{24}H_{24}NOF \cdot HCl$	72.44 72.11	6.33 6.19	3.52 3.59
8 5		216~217	$C_{24}H_{27}NO \cdot HCl$	75.47 75.48	7.39 7.40	3.67 3.64
8 6		239~241	$C_{24}H_{23}NO \cdot HCl$	76.28 76.08	6.40 6.30	3.71 3.69
8 7		221~223	$C_{22}H_{23}NO_2 \cdot HCl$	71.44 71.16	6.54 6.58	3.79 4.03
8 8		227~229	$C_{24}H_{29}NO_2F \cdot HCl$	70.64 70.58	8.26 8.14	2.94 2.73

表 1 (續前)

実施例 No.	構 造 式	融 点 (°C)	化 学 式	元素分析値 (%) 理論値／分析値		
				C	H	N
89		205~210 (分解)	$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NOF} \cdot \text{HCl}$	72.44 72.41	6.33 6.19	3.52 3.41
90		195~197 (分解)	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NOF} \cdot \text{HCl}$	72.89 72.83	6.60 6.54	3.40 3.37
91		オイル状	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{F} \cdot 2\text{HCl}$	57.15 56.78	5.30 5.14	7.02 6.87
92		233.5~235	$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$	74.98 74.90	6.95 6.92	3.64 3.69
93		オイル状	$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NOFCl} \cdot \text{HCl}$	66.67 66.39	5.59 5.62	3.24 3.24

以下に本発明化合物の薬理実験例を示す。

実験例 1

虚血脳保護作用

I C R マウス（6～8週令）を用い、ハロセン麻酔下に両側頸動脈を露出し、結紮した。このように両側頸動脈を結紮されたマウスはジャンピング、ローリング、痙攣などのストローク(stroke)症状を呈し、24時間以内にほぼ全例死亡した。

本発明化合物を両側頸動脈を結紮する1時間前に経口投与し、延命効果を虚血脳保護作用の指標として生存時間（限度6時間）を観察した。なお化合物は5%アラビアゴム懸濁液とし、対照群には5%アラビアゴム溶液を投与した。

結果は表2に示した通りである。即ち、対照群の平均生存時間は149.9分であったが、本発明化合物はそれぞれ延命効果を示した。

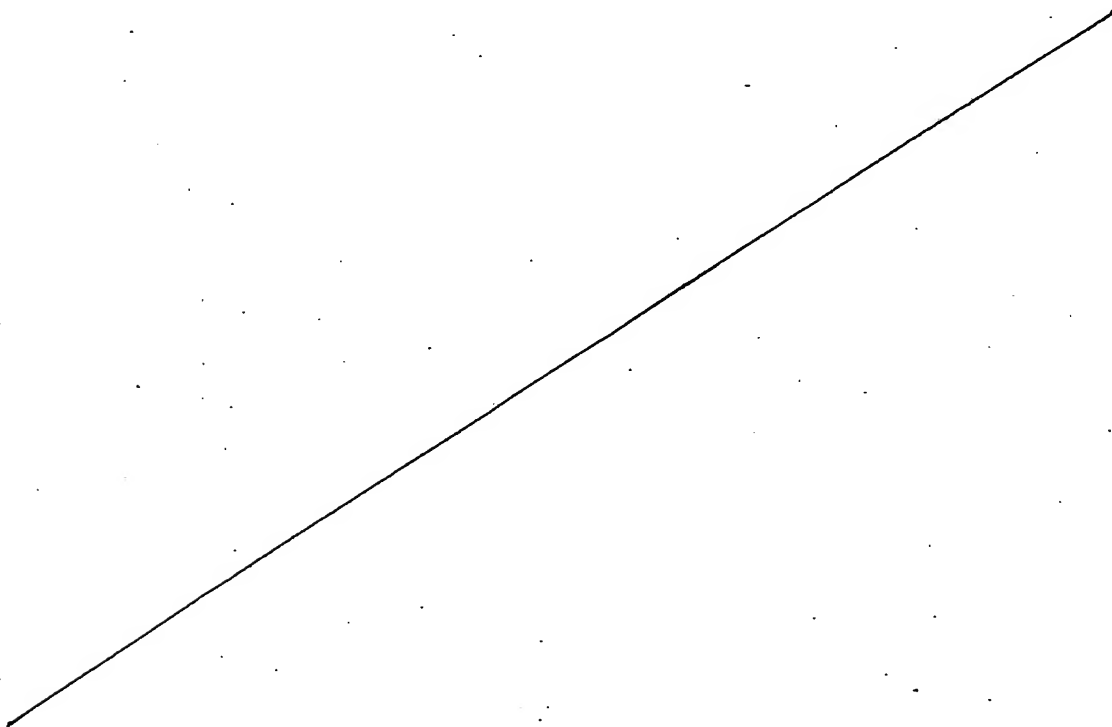


表 2 虚血脳保護作用

処置 化合物	投与量 (mg/kg · p · o)	例数	平均生存時間 (分) (平均 ± S.E.)	%
対照群	—	26	149.9 ± 25.8	100
実施例12 の化合物	3	10	213.7 ± 52.3	143
	10	10	181.4 ± 43.6	121
	30	9	191.1 ± 54.3	128
実施例73 の化合物	10	7	150.4 ± 57.6	100
	30	6	275.2 ± 58.2	184
実施例74 の化合物	3	10	143.3 ± 39.6	96
	10	7	205.1 ± 43.6	137
	30	7	194.2 ± 49.7	130

実験例 2

虚血後学習障害改善作用

モンゴリアン・ジャービル(Mongolian gerbil) (17~21週令)を用い、無麻酔下で両側総頸動脈をスコビルの鉗子でクリップし、5分後に再開通して短時間の虚血を負荷した。再開通24時間後に動物を学習させ、更に24時間後に記憶テストを行った。

学習・記憶の検定法として Jarvik & Kopp : Psychological Reports, 21, 221~224(1967) に記載されている装置を改良して用い、パッシブ・アボイダンス(Passive avoidance) 法で検討した。即ち、A、B 2つの部屋からなる装置のA-部屋(明室)に

動物を入れ、最初にB-部屋（暗室）に入った時からB-部屋の床のグリッドに5分間電流(A.C. 1.6mA)を流し続けた。

翌日このように学習させた動物をA-部屋に入れて、B-部屋に入るまでの時間（潜在時間）を測定した。この潜在時間の上限は300秒とした。

各化合物は5%アラビアゴム懸濁液として虚血負荷1時間前に経口投与した。また対照群には5%アラビアゴム溶液を投与した。

結果を表3に示した。正常（偽手術）群は平均246.5秒の潜在時間を示したが、対照群では71.5秒に短縮した。即ち、5分虚血により学習・記憶障害を引き起こした。この対照群に対し本発明化合物の投与によりそれぞれ潜在時間の回復が認められた。即ち、虚血後の学習障害を改善した。

表 3 虚血後学習障害改善作用

処置 化合物	投与量 (mg/kg・p・o)	例数	潜在時間 (秒) (平均±S.E.)	* 回復率 (%)
正常群	—	65	246.5±10.9	100
対照群	—	62	71.5±11.7	0
実施例12 の化合物	3	22	168.8±23.0	56
	10	24	196.8±22.3	72
	30	11	196.3±37.0	71
実施例73 の化合物	10	8	193.1±35.3	69
	30	7	80.1±28.2	5
実施例74 の化合物	3	13	110.2±29.0	22
	10	24	123.2±24.3	30
	30	21	129.2±23.8	33

* 各潜在時間について $\frac{(\text{投薬群} - \text{対照群})}{(\text{正常群} - \text{対照群})} \times 100$ で算出した。

実験例 3

虚血後細胞障害保護作用

モンゴリアン・ジャービル(Mongolian gerbil)の両側頸動脈を閉塞し、5分間の脳虚血を負荷すると、海馬のCA1領域の神経細胞の広汎な脱落が発生する(Kirino, T. : Brain Res., 239, 57~69(1982))。

本発明化合物（対照群には5%アラビアゴム懸濁液）を経口投与して1時間後に5分間の虚血を負荷し、1週間後に4%中性ホルマリンで経心的に灌流固定し、パラフィン包埋して3 μ mに薄切しヘマトキシリン・エオシン(hematoxylin-eosin)で染色し、光学顕微鏡で海馬CAI領域の神経細胞の数を観察した。

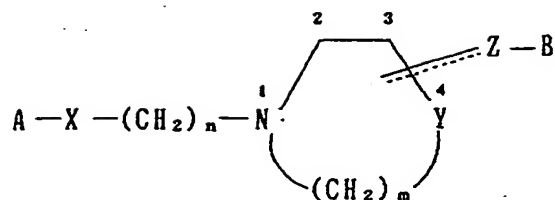
結果を表4に示した。正常（偽手術）群の海馬CAI領域の神経細胞密度は287個/mmであったのに対し、対照群では21個/mmに減少した。即ち、5分虚血により著明な細胞の脱落が認められた。これに対して本発明化合物の投与により神経細胞密度は高くなり、細胞障害保護作用が認められた。

表4 虚血後細胞障害保護作用

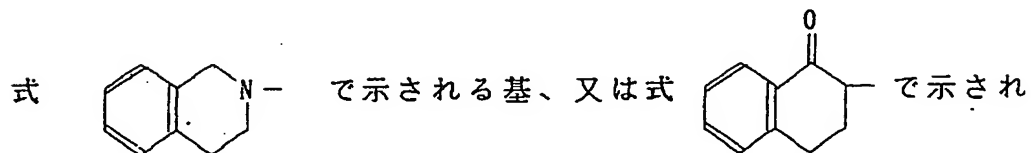
処置化合物	投与量 (mg/kg · p · o)	例数	神経細胞密度 (個/mm)
正常群	—	6	287 ± 6
対照群	—	16	21 ± 10
実施例12 の化合物	3	8	62 ± 26
	10	10	75 ± 32
	30	10	83 ± 32
実施例73 の化合物	10	7	69 ± 21
	30	5	49 ± 8
実施例74 の化合物	30	8	62 ± 5

請 求 の 範 囲

1 一般式



〔式中 Aは置換もしくは無置換のフェニル基、ピリジル基、チエニル基、置換もしくは無置換のナフチル基、テトラリル基、キノリル基、ベンゾフラニル基、キナゾリル基、ベンゾチエニル基、



る基を意味する。

Xは式 $-\text{CH}_2-$ で示される基、式 $-\text{C}(=\text{O})-$ で示される基、式

$-\text{CH}(\text{OH})-$ で示される基、式 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ で示される基又は式

$-\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)-$ で示される基を意味する。

nは0～4の整数を意味する。

mは1～3の整数を意味する。

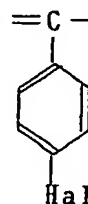
Yは炭素原子又は窒素原子を意味する。

Zは式 $-\text{CH}_2-$ で示される基、式 $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-$ で示される基、式

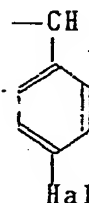
$-\overset{\text{OR}^1}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ (式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、アシル基、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを意味する)

$-\overset{\text{Hal}}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ (式中 Halはハロゲン原子を意味する)

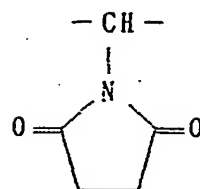
で示される基、式 $=\text{CH}-$ で示される基、式 $=\overset{\text{C}}{\underset{|}{\text{C}}}-$ (式中、Hal



はハロゲン原子を意味する) で示される基、式 $-\overset{\text{CH}}{\underset{|}{\text{C}}}-$ (式中、



Hal はハロゲン原子を意味する) で示される基、又は式



で示される基を意味する。

YとZの間の ----- は、一重結合もしくは二重結合を意味する。

更に式 -----Z-B で表される基は、上記の構造式における3又は4の位置で環と結合している。

Bはハロゲン、低級アルキル基、又は低級アルコキシ基から選択された同一又は相異なる一つ又は二つの置換基により置換されてもよい無置換又は置換フェニル基又はナフチル基を意味する。]

で表される環状アミン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

- 2 Aが置換もしくは無置換のフェニル基である請求の範囲第1項記載の環状アミン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。
- 3 Aが置換もしくは無置換のナフチル基である請求の範囲第1項記載の環状アミン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

- 4 Aが置換もしくは無置換のフェニル基であり、Xが式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ で示される基である請求の範囲第1項記載の環状アミン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

- 5 Aが置換もしくは無置換のナフチル基であり、Xが式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ で示される基である請求の範囲第1項記載の環状アミン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

- 6 Aが置換もしくは無置換のフェニル基であり、Xが式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ で示される基であり、 $n=1$ である請求の範囲第1項記載の環状アミン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

- 7 Aが置換もしくは無置換のナフチル基であり、Xが式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$

で示される基であり、 $n = 1$ である請求の範囲第1項記載の環状アミン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

7 Aが置換もしくは無置換のナフチル基であり、Xが式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$ で示される基であり、 $m = 2$ であり、Yが炭素原子であり、Zが式 $-\text{CH}_2-$ で示される基であり、Bがハロゲンで置換されたフェニル基である請求の範囲第1項記載の環状アミン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

9 Aが置換もしくは無置換のナフチル基であり、Xが式 $-\text{CH}_2-$ で示される基である請求の範囲第1項記載の環状アミン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

10 2 - { 2 - (4 - (p - フロロベンジル) ビペリジニル) エチル } ナフタレンである請求の範囲第1項記載の環状アミン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

11 2 - (4 - ベンジルビペリジニル) - 2' - アセトナフトンである請求の範囲第1項記載の環状アミン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。


12 2 - (4 - ビス (4 - フロロフェニル) メチレン - 1 - ビペリジニル) - 2' - アセトナフトンである請求の範囲第1項記載の環状アミン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

13 4 - (1 - ナフトニル) ビペリジニル - 3', 4' - ジメチルアセトフェノンである請求の範囲第1項記載の環状アミン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

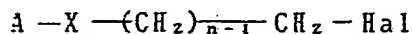
- 14 1 - { 3 - (p - フロロベンゾイル) ビペリジニル } - 2' - アセトナフトンである請求の範囲第 1 項記載の環状アミン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。
- 15 2 - { 4 - (α - ベンジルオキシ - p - フロロベンジル) ビペリジニル } - 2' - アセトナフトンである請求の範囲第 1 項記載の環状アミン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。
- 16 2 - { 4 - (α - アセトキシ - p - フロロベンジル) ビペリジニル } - 2' - アセトナフトンである請求の範囲第 1 項記載の環状アミン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。
- 17 4 - (4 - p - フロロベンゾイル) ビペリジニル - 6,7 - ジメトキシイソキノリンである請求の範囲第 1 項記載の環状アミン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。
- 18 4 - { 2 - { 4 - (p - フロロベンゾイル) ビペリジニル } エチル } キナゾリンである請求の範囲第 1 項記載の環状アミン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。
- 19 1 - (2 - ナフチル) - 1 - { 4 - (p - フロロベンゾイル) ビペリジニル } - 2 - ジエチルアミノエタンである請求の範囲第 1 項記載の環状アミン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。
- 20 2 - { 4 - (α - サクシニイミド - p - フロロベンジル) ビペリジニル } - 2' - アセトナフトンである請求の範囲第 1 項記載の環状アミン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。
- 21 2 - { 4 - (p - フロロベンゾイル) ビペリジニル } - 2' - アセトナフトンである請求の範囲第 1 項記載の環状アミン誘導体及

びその薬理的に許容できる塩。

- 22 Aがナフチル基であり、Xが式 $-\text{CH}_2-$ で示される基であり、
 $n = 1$ であり、 $m = 2$ であり、Yが炭素原子であり、 $\text{-----Z} - \text{B}$
 が4位でベンジル基である請求の範囲第1項記載の環状アミン
 誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

- 23 Aがナフチル基であり、Xが式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ で示される基であり、
 $n = 1$ であり、Yが炭素原子であり、 $\text{-----Z} - \text{B}$ が4位で
 $=\text{CH}-$  $-\text{F}$ で示される基である請求の範囲第1項記載の環状
 アミン誘導体及びその薬理的に許容できる塩。

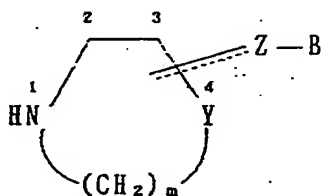
- 24 一般式



(式中 Halはハロゲン原子を意味し、A, X 及びn は前記の意味
 を有する)

で示されるハロゲン化物を、

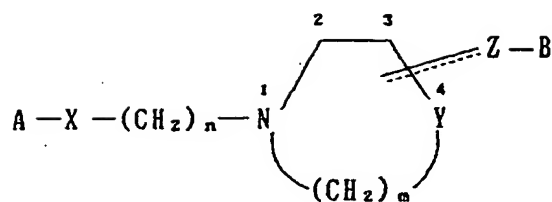
一般式



(式中 m, Z, B及びY は前記の意味を有する)

で示される化合物と反応させ、

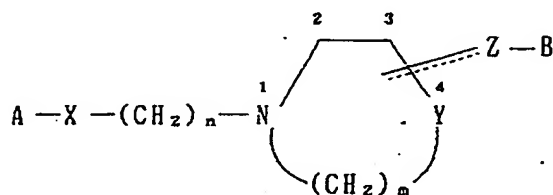
一般式



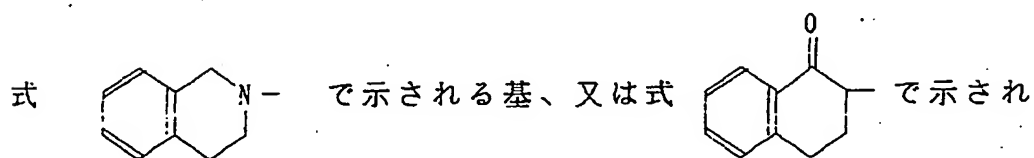
(式中 A, X, n, m, Y, Z 及び B は前記の意味を有する)

で示される環状アミン誘導体を得、必要により該化合物をその薬理的に許容できる塩に転換させることを特徴とする前記環状アミン誘導体又はその薬理的に許容できる塩の製造方法。

25 一般式



(式中 A は置換もしくは無置換のフェニル基、ピリジル基、チエニル基、置換もしくは無置換のナフチル基、テトラリル基、キノリル基、ベンゾフラニル基、キナゾリル基、ベンゾチエニル基、



る基を意味する。

X は式 $-\text{CH}_2-$ で示される基、式 $-\text{C}(=\text{O})-$ で示される基、式

$\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ で示される基、式 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ で示される基又は式

$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_2\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ で示される基を意味する。

n は 0 ~ 4 の整数を意味する。

m は 1 ~ 3 の整数を意味する。

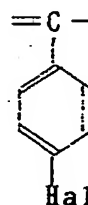
Y は炭素原子又は窒素原子を意味する。

Z は式 $-\text{CH}_2-$ で示される基、式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$ で示される基、式

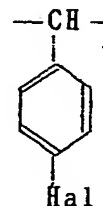
$\begin{array}{c} \text{OR}^1 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ (式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、アシル基、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを意味する)

$\begin{array}{c} \text{Hal} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ (式中 Hal はハロゲン原子を意味する)

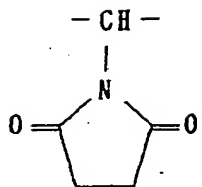
で示される基、式 $=\text{CH}-$ で示される基、式 $\begin{array}{c} =\text{C}- \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{Hal} \end{array}$ (式中、Hal



はハロゲン原子を意味する) で示される基、式 $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{Hal} \end{array}$ (式中、



Hal はハロゲン原子を意味する) で示される基、又は式



で示される基を意味する。

YとZの間の ----- は、一重結合もしくは二重結合を意味する。

更に式 -----Z---B で表される基は、上記の構造式における3又は4の位置で環と結合している。

Bはハロゲン、低級アルキル基、又は低級アルコキシ基から選択された同一又は相異なる一つ又は二つの置換基により置換されてもよい無置換又は置換フェニル基又はナフチル基を意味する。]

で表される環状アミン誘導体又はその薬理的に許容できる塩を有効成分とする脳血管障害に伴う精神症状の改善・治療・予防剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP86/00502

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl ⁴ C07D211/14, 211/18, 211/22, 211/32, 211/70, 295/18, 401/06, 405/04, 409/04, A61K31/445, 31/47, 31/505		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched *		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D211/14, 211/18, 211/22, 211/32, 211/70, 295/18, 401/06, 405/04, 409/04, A61K31/445, 31/47, 31/505	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**		
Category*	Citation of Document, **with indication, where appropriate, of the relevant passages **	Relevant to Claim No. **
X	JP, B1, 50-22033 (A.H. Robins Co., Inc.) 28 July 1975 (28. 07. 75) & US, A, 3576810 & DE, A, 1930818 & GB, A, 1268909	1
<p>* Special categories of cited documents: **</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search *		Date of Mailing of this International Search Report *
December 19, 1986 (19.12.86)		January 12, 1987 (12.01.87)
International Searching Authority *		Signature of Authorized Officer **
Japanese Patent Office		

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. C07D211/14, 211/18, 211/22, 211/32, 211/70, 295/18, 401/06, 405/04, 409/04, A61K31/445, 31/47, 31/505		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPC	C07D211/14, 211/18, 211/22, 211/32, 211/70, 295/18, 401/06, 405/04, 409/04, A61K31/445, 31/47, 31/505	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	JP, B1, 50-22033 (エイ・エッチ・ロビンズ・カンパニー・インコーポレーテッド) 28. 7月. 1975 (28. 07. 75) &US, A, 3576810 &DE, A, 1930818 &GB, A, 1268909	1
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、表示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる公報の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
19. 12. 86	01.87	
国際調査機関	権限のある職員	
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官 水 野 昭 宣	4 C 7 1 3 8